

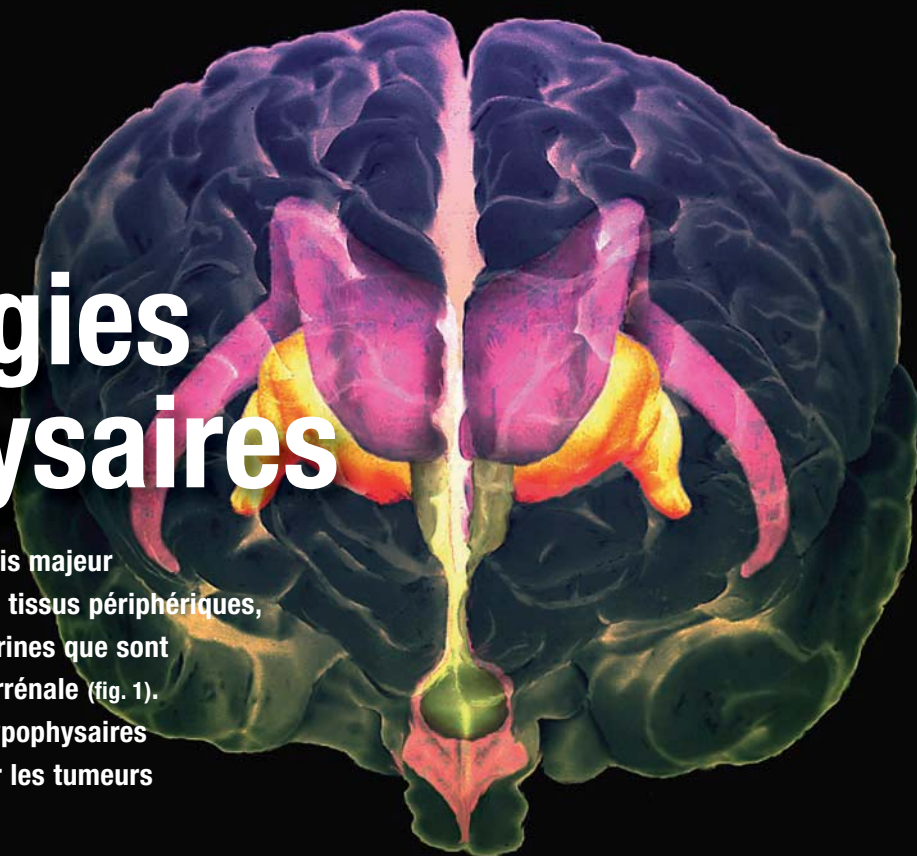
P. 1105 Adénomes
hypophysaires

P. 1112 Hypopituitarismes

DOSSIER

Pathologies hypophysaires

La glande hypophyse est un relais majeur entre le cerveau et de nombreux tissus périphériques, en particulier les glandes endocrines que sont la thyroïde, les gonades et la surrénale (fig. 1). Les pathologies hypothalamo-hypophysaires sont avant tout représentées par les tumeurs et les déficits hypophysaires.



Phanie

PATHOLOGIES TUMORALES

Adénomes hypophysaires

Lionel Groussin, Jérôme Bertherat

Service des maladies endocriniennes
et métaboliques, hôpital Cochin, AP-HP, université
Paris-Descartes, 75014 Paris.
jerome.bertherat@cch.aphp.fr

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs habituellement bénignes développées à partir des cellules de l'antéhypophyse. On distingue, suivant la différenciation des cellules endocrines de l'adénome (au mieux évaluée par l'étude immunohistochimique de la pièce opéra-

toire), par ordre de fréquence décroissant : l'adénome lactotrope ou prolactinome (environ un tiers des adénomes, sécrétant la prolactine [PRL]), l'adénome non fonctionnel (environ un quart des adénomes), l'adénome somatotrope responsable de l'acromégalie (environ 14 % des adénomes, sécrétant l'hormone de croissance [*growth hormone*, GH]), l'adénome mixte hormone de croissance et prolactine (environ 9 % des adénomes), l'adénome corticotrope (synthétisant l'hormone corticotrope [*adreno-*

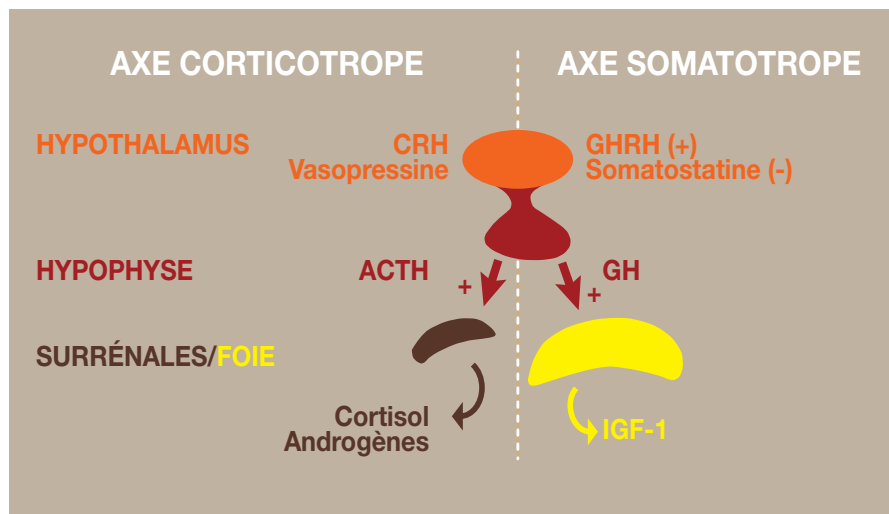


FIGURE 1 Axes hypothalamo-hypophysaires. La figure illustre le fonctionnement de deux axes hypothalamo-hypophysaires : l'axe corticotrope à gauche et l'axe somatotrope à droite.

Axe corticotrope : la CRH (*corticotropin releasing hormone*) et la vasopressine hypothalamique stimulent la sécrétion hypophysaire d'ACTH (*adrenocorticotropin hormone*), qui à son tour stimule la synthèse et sécrétion de cortisol et d'androgènes surrénaliens. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique et hypophysaire.

Axe somatotrope : la GHRH (*growth hormone-releasing hormone*) hypothalamique stimule alors que la somatostatine inhibe la sécrétion antéhypophysaire d'hormone de croissance (GH). L'hormone de croissance agit sur ces différentes cibles périphériques, en particulier au niveau hépatique, son action entraîne une stimulation de l'IGF-1 (*insuline-like growth factor*).

corticotropin hormone, ACTH]) responsable de la maladie de Cushing, l'adénome gonadotrope (synthétisant les gonadotrophines FSH [*follicle stimulating hormone*] et LH [*luteinizing hormone*]), souvent considéré comme non sécrétant cliniquement, et l'adénome thyroïdote (synthétisant la TSH [*thyroid stimulating hormone*]), le plus rare. Les manifestations cliniques des adénomes hypophysaires sont liées d'une part aux désordres de la fonction endocrine hypophysaire (hypersécrétion, déficit), d'autre part, pour certains macroadénomes (diamètre supérieur à 1 cm), au syndrome tumoral (principalement céphalées et troubles du champ visuel).

Épidémiologie

Les adénomes hypophysaires ont une fréquence faible à l'adolescence et peuvent être diagnostiqués à tout âge chez l'adulte. Leur épidémiologie est mal connue. Sur les études d'autopsie, la fréquence des adénomes hypophysaires est élevée (1/6 à 1/10 suivant les études), mais la prévalence des adénomes clini-

quement parlants est estimée à 1/1 000. Le prolactinome (principalement le microadénome, dont le diamètre est inférieur par définition à 1 cm) est beaucoup plus fréquent chez la femme, de même que la maladie de Cushing. Ils sont dans les plupart des cas sporadiques. Ils peuvent cependant aussi s'observer dans des syndromes de prédisposition génétique aux adénomes hypophysaires. Le premier gène identifié a été celui de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1, maladie héréditaire autosomique dominante liée au gène *menin* et prédisposant aux adénomes hypophysaires, à l'hyperparathyroïdie et aux tumeurs du pancréas endocrine). Par la suite, le gène du syndrome de pigmentation cutanée, myxomes cardiaques et hyperactivité endocrine, ou complexe de Carney¹ (*PRKARIA*), a été identifié, et plus récemment le gène *AIP* responsable d'adénomes hypophysaires familiaux isolés (principalement adénomes à hormone de croissance et prolactine).²

Prolactinome

Chez la femme, mais aussi chez l'homme

Le prolactinome est surtout observé chez la femme jeune en période d'activité génitale. Il s'agit alors principalement d'un microadénome, ne donnant aucun signe tumoral (céphalée ou trouble visuel), et se révélant typiquement par un syndrome aménorrhée-galactorrhée.³ Chez l'homme, le prolactinome est plus rare et plus souvent de grande taille (macroadénome).

Les troubles des règles débutent par une spanioménorrhée évoluant ensuite vers une aménorrhée avec hypogonadisme-hypogonadotrope (c'est-à-dire central). Cet hypogonadisme est lié à l'effet inhibiteur de la prolactine sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Il peut donc s'observer dans toutes les causes d'hyperprolactinémie, en l'absence de lésion détruisant l'hypophyse.

La galactorrhée est un écoulement blanc laiteux multipores bilatéral, pouvant être spontané ou uniquement provoqué par la pression du mamelon. Chez la patiente sous contraception estroprogestative, les troubles de règles sont masqués et seule la galactorrhée peut révéler l'hyperprolactinémie. En revanche, l'existence d'une aménorrhée à l'arrêt de la pilule peut révéler une hyperprolactinémie.

Dans les deux sexes, le prolactinome peut être découvert dans l'exploration d'une infertilité qui impose un dosage de prolactine. Chez l'homme, le prolactinome peut entraîner un hypogonadisme et être diagnostiqué par l'exploration d'une baisse de la libido et/ou d'une impuissance. Des signes tumoraux en rapport avec une tumeur volumineuse peuvent être, chez l'homme, aussi fréquemment une circonstance de découverte. La prolactine doit être dosée lors de l'exploration d'une masse de la région sellaire. En effet, certains prolactinomes volumineux, avec nécrose kystique ou invasif, peuvent être pris à tort pour des lésions non adénomateuses (méningiome, craniopharyngiome...).

Le prolactinome est une des multiples causes d'hyperprolactinémie (tableau 1), [les causes médicamenteuses étant parmi les plus fréquentes] ; la prolactinémie ne doit être dosée qu'en présence d'une symptomatologie clinique d'appel. En effet, fréquemment, en l'absence de trouble franc des règles et de galactorrhée chez une patiente ayant une hyperprolactinémie modérée (1 à 3 fois la limite supérieure de la normale), un diagnostic différentiel bien reconnu ces dernières années est l'existence d'une macroprolactine. Il s'agit d'un complexe associant des formes circulantes de haut poids moléculaire et des immunoglobulines antiprolactine entraînant une interférence dans les dosages. Sa suspicion doit conduire à la recherche de cette macroprolactinémie par une technique appropriée (la plus simple étant une précipitation préalable par le polyéthylène glycol). Une hyperprolactinémie significative (soit supérieure en pratique à 80-100 µg/L [la norme habituelle étant 20-25 µg/L], soit retrouvée à au moins deux reprises sans facteur médicamen-

TABLEAU 1 ÉTIOLOGIE DES HYPERPROLACTINÉMIES	
Médicaments hyperprolactinémisants	
Neuroleptiques (phénothiazine, halopéridol, butyrophénones...)	
Anti-émétiques (métoclopramide, dompéridone, anti-H2)	
– antidépresseurs (tricycliques, IMAO, sulpiride...)	
– antihypertenseurs (vérapamil, réserpine, alpha-méthyl dopa)	
– estrogènes	
– opiacés	
Adénome à prolactine (pur ou mixte GH/PRL)	
Hyperprolactinémie dite de « déconnexion »	
Lésion tumorale ou infiltrative conduisant à la perte du tonus inhibiteur physiologique de la dopamine : tumeur de la région sellaire (adénome hypophysaire non à PRL, méningiome, craniopharyngiome...), sarcoïdose, etc.	
Causes diverses	
Hypothyroïdie périphérique	
Ovaires polykystiques	
Insuffisance rénale chronique	
Cirrhose hépatique	
Macroprolactinémie (interférence dans les dosages plus que vraie hyperprolactinémie)	
Grossesse	

GH : hormone de croissance ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase ; PRL : prolactine.

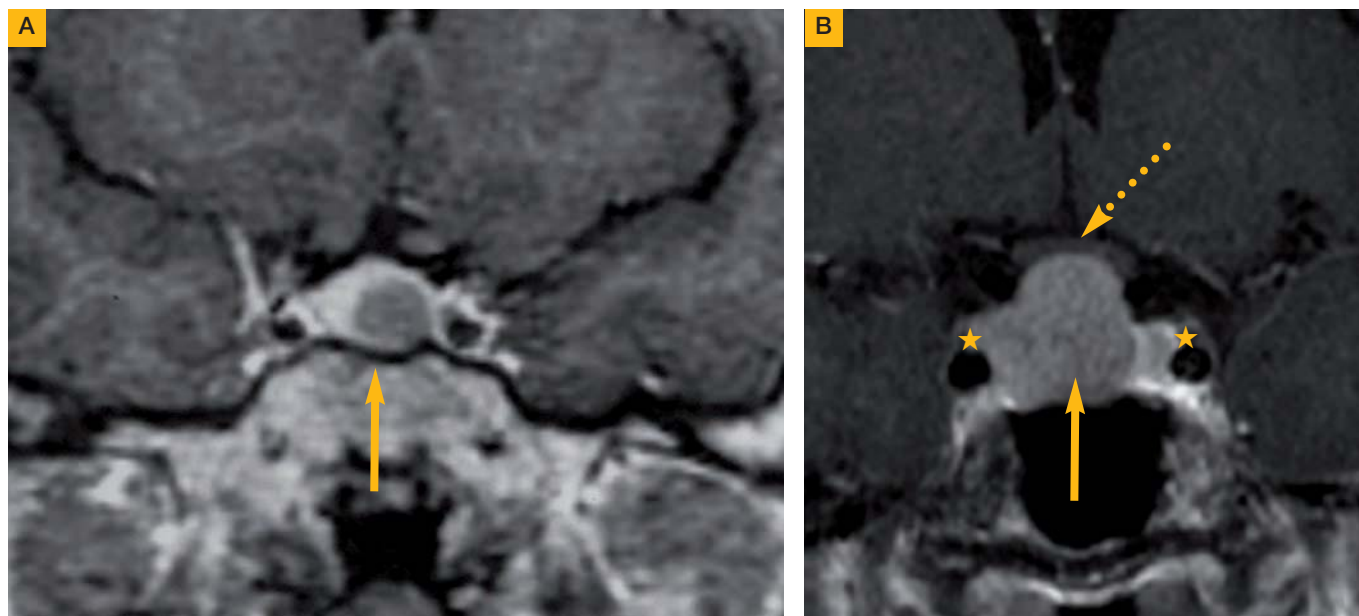


FIGURE 2 Adénomes hypophysaires. Imagerie par résonance magnétique.

A) Microadénome à prolactine, en coupe coronale sur une séquence T1 après injection de gadolinium. L'adénome (indiqué par la flèche continue jaune) se distingue du tissu hypophysaire normal par une captation moindre du produit de contraste (il apparaît en hyposignal, soit plus sombre, par rapport à l'hypophyse saine).
B) Macroadénome gonadotrope, en coupe coronale sur une séquence T1 après injection de gadolinium. L'adénome (flèche continue jaune) a une extension suprasellaire venant au contact du chiasma optique (flèche pointillée jaune) et une extension latérale vers les sinus caverneux (étoile jaune).

teux ou autre cause évidente) doit faire rechercher une tumeur hypophysaire.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen de choix (fig. 2). Dans la mesure où toute lésion sellaïre peut entraîner une hyperprolactinémie de déconnexion par perte de l'effet inhibiteur de la dopamine hypothalamique, la mise en évidence d'une tumeur hypophysaire ne conduit pas toujours au diagnostic de prolactinome. Dans le cas d'un macroadénome hypophysaire, le diagnostic de prolactinome ne peut être retenu qu'à partir d'une prolactinémie supérieure ou égale à 100 µg/L. Ce seuil avait longtemps été retenu mais n'a été démontré que récemment par une étude britannique.⁴ Un microprolactinome peut, en revanche, être responsable d'une hyperprolactinémie plus modeste. Dans ces cas, l'analyse rigoureuse des données cliniques et de l'imagerie doit être faite pour ne pas poser à tort le diagnostic devant une hyperprolactinémie fonctionnelle chez un patient ayant une image hypophysaire en fait non typique de macroadénome. Le dosage de la prolactine lors d'un test à la TRH (*thyrotropin releasing hormone*) peut aider dans les cas difficiles.

Traitement

Le traitement du microprolactinome peut être chirurgical (exérèse sélective et complète par voie basse) ou médical. Le traitement du macroprolactinome, en particulier s'il est invasif et qu'une exérèse complète chirurgicale ne peut être envisagée, est avant tout médical. Les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, quinagolide et cabergoline principalement) sont utilisés avec une très bonne efficacité antisécrétoire, et fréquemment aussi, bien que moins constamment, un effet antitumoral (tableau 2). Il a été suggéré récemment que les rares prolactinomes considérés comme résistants aux agonistes dopaminergiques pourraient finalement répondre à des doses de cabergoline supérieures à celles habituellement recommandées.⁵ Des études réalisées chez des sujets traités par cabergoline pour maladie de Parkinson

TABLEAU 2

AGONISTES DOPAMINERGIQUES UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPROLACTINÉMIE

Principaux médicaments	Bromocriptine (Parlodel) : 2,5 à 15 mg/j en 1 à 3 prises par jour
	Quinagolide (Norprolac) : 75 à 300 µg/j en une prise par jour
	Cabergoline (Dostinex) : 0,5 à 4,5 mg/semaine en une ou plusieurs prises hebdomadaires
Principales contre-indications	Hypersensibilité au produit
	Association aux neuroleptiques ou anti-émétiques ayant une action agoniste dopaminergique, car antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques antiémétiques
	Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale
	Insuffisance coronarienne
	Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), ayant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique*
	Altération des fonctions rénales ou hépatiques**
	Association déconseillée avec les dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs et les macrolides*, ***
Principaux effets indésirables	Céphalées, sensation vertigineuse, asthénie, nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, constipation, insomnie, hypotension artérielle, hypotension orthostatique. Ces effets indésirables surviennent habituellement les tout premiers jours de traitement ; ils sont limités en augmentant progressivement la dose et par la prise du traitement au cours du repas ; ils ne nécessitent que rarement son interruption, car ils disparaissent généralement avec sa poursuite.
	Pâleur réversible des extrémités, déclenchée par l'exposition au froid, particulièrement chez les patients ayant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud*
	Rares cas de syndromes psychotiques aigus

Seuls les principales contre-indications ou effets indésirables sont mentionnés. Pour une information plus complète, se référer au *Dictionnaire Vidal*.

* Concerne la bromocriptine ; ** concerne la quinagolide ; *** concerne la cabergoline.

La bromocriptine est le seul médicament pour lequel le recul est suffisant pour autoriser la prescription chez la femme enceinte.

ont récemment évoqué la possibilité de l'apparition d'une insuffisance valvulaire lors d'un traitement prolongé, avec un effet dose-dépendant.^{6,7} Il est vraisemblable que ce risque est plus faible ou absent dans le traitement des adénomes hypophysaires. En effet, les doses utilisées dans le traitement du prolactinome

sont de 1 à 2 mg/semaine, alors que les valvulopathies ont surtout été observées chez des sujets parkinsoniens traités pour des doses supérieures à 3 mg/j. Des données rétrospectives chez des patients ayant un prolactinome traités par cabergoline incitent cependant à la prudence en l'absence d'études prospectives.⁸

Adénome somatotrope, acromégalie

Une dysmorphie typique mais d'installation insidieuse

L'adénome somatotrope est responsable du tableau clinique d'acromégalie qu'entraîne l'hypersécrétion chronique d'hormone de croissance. Le syndrome dysmorphique est caractéristique de l'acromégalie. Il est acquis (demander les photographies antérieures du patient) et touche principalement le visage et les extrémités des membres (fig. 3). Les patients peuvent signaler une augmentation de pointure des chaussures ou la nécessité de faire élargir leurs bagues ou leur alliance. L'acromégalie peut être évoquée sur cette dysmorphie lors d'une consultation pour une des manifestations ou complication de la maladie : céphalées, sueurs, goitre, diabète, hypertension artérielle, apnées



FIGURE 3 Syndrome dysmorphique de l'acromégalie.

Patiente ayant une acromégalie. L'épaississement des traits par l'infiltration des tissus est surtout visible au niveau du nez, des lèvres et des sillons des rides qui sont creusés. Au niveau des mains, l'épaississement entraîne l'élargissement des doigts (bagues devenues trop petites) et l'infiltration des paumes.

TABLEAU 3 FRÉQUENCE DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES D'ACROMÉGALIE

Manifestations cliniques	%
Syndrome dysmorphique (extrémités et visage)	98
Troubles des règles chez la femme	72
Sueurs	73
Canal carpien (typiquement bilatéral)	60
Céphalées	58
Intolérance au glucose ou diabète	52
Asthénie	50
Apnées du sommeil	50
Goitre/nodules thyroïdiens	50
Arthropathie	40
Impuissance chez l'homme	43
Hypertension artérielle	40
Somnolence diurne	32
Troubles du champ visuel	19

du sommeil, canal carpien (en particulier bilatéral)... [tableau 3]. L'ensemble de ces manifestations cliniques entraîne souvent un lourd retentissement sur la qualité de vie. Pour certaines d'entre elles, en particulier les complications rhumatologiques liées aux modifications osseuses, il peut y avoir à long terme, malgré la correction de l'hypersécrétion de l'hormone de croissance, une persistance, voire une aggravation des symptômes. Ces complications rhumatologiques sont responsables d'arthrose de la hanche, des genoux, parfois aussi des épaules. Un canal lombaire étroit peut aussi compliquer une acromégalie et devenir à long terme une complication invalidante. Cela traduit l'importance d'un diagnostic précoce pour intervenir à un stade où les complications sont peu évoluées et plus facilement réversibles. En moyenne cependant, il s'écoule 8 ans entre les premiers signes cliniques et le diagnostic d'acromégalie, du fait principalement du caractère insidieux, lentement progressif et pas toujours spécifique des manifestations de cette affection rare et donc souvent méconnue. De plus, l'acromégalie est associée à une surmortalité (d'un facteur 2 à 3), que la normalisation des taux d'hormone de croissance et d'insu-

line like-growth factor 1 (IGF-1) permet de corriger. Cette surmortalité est avant tout liée à des accidents cardiovasculaires et peut-être aussi à des cancers.

L'hypothèse du diagnostic d'acromégalie conduit à pratiquer un dosage sanguin d'hormone de croissance et d'IGF-1. La sécrétion d'hormone de croissance étant physiologiquement pulsatile, il est délicat d'établir un seuil diagnostique fiable sur une valeur de base. L'IGF-1 est synthétisée sous l'action de l'hormone de croissance, principalement par le foie. L'IGF-1 relaie ensuite sur les tissus périphériques l'action de l'hormone de croissance. Cependant, les taux sanguins d'IGF-1 sur 24 heures sont assez stables et ne suivent pas le cycle de l'hormone de croissance. Son dosage est donc d'une grande aide pour le diagnostic et le suivi d'une acromégalie, sous réserve d'un dosage fait dans de bonnes conditions, ce qui demande un laboratoire de qualité. Si l'IGF-1 est normale pour l'âge et le sexe, et l'hormone de croissance basse ($< 0,4 \mu\text{g/L}$), le diagnostic d'acromégalie est écarté. Dans le cas contraire, une hormone de croissance restant supérieure à $1 \mu\text{g/L}$ lors d'un test de freinage par hyperglycémie orale permet en regard d'une IGF-1 élevée de porter le diagnostic.

Traitement

Le traitement de l'acromégalie repose sur une expertise pluridisciplinaire et associe la chirurgie, les traitements médicaux et la radiothérapie.⁹⁻¹¹ La chirurgie se fait avant tout par voie basse, c'est-à-dire trans-sphénoïdale ou transnasale. L'utilisation de l'endoscopie se développe dans la chirurgie de l'adénome hypophysaire, et ses résultats en termes de contrôle de l'hypersecretion hormonale restent à évaluer.

L'adénome somatotrope est celui pour lequel les traitements médicaux ont le plus évolué ces dernières années. Les agonistes dopaminergiques sont surtout utilisés dans les adénomes mixtes hormone de croissance-prolactine. Les analogues de la somatostatine utilisés sont des formes retard en injections mensuelles, ils ont avant tout un effet antisécrétoire, mais aussi antitumoral. Plus

récemment, les antagonistes de l'hormone de croissance ont été développés. Ils agissent en périphérie, bloquant l'action de l'hormone de croissance, et n'ont donc pas d'effet antitumoral.

Les progrès de la prise en charge médicale de l'acromégalie ont réduit la place de la radiothérapie dont deux modalités peuvent être discutées en fonction des situations anatomiques : la radiothérapie conventionnelle,¹² c'est-à-dire en séances fractionnées, définissant le plus souvent maintenant la cible par un mode conformationnel ; la radiochirurgie, délivrant en une séance une dose précisément ciblée par un mode stéréotaxique.¹³

Adénome corticotrope, maladie de Cushing

L'adénome corticotrope est le plus souvent diagnostiqué par l'exploration d'un syndrome de Cushing dont il est la

cause la plus fréquente. Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes non spécifiques comme l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les troubles de l'humeur (tableau 4). Avant d'envisager une exploration biologique chez les nombreux patients ayant de tels symptômes, il convient de rechercher des signes plus discriminants tels que la répartition faciotronculaire de la masse grasse (plus que l'obésité généralisée), les symptômes d'hypercatabolisme cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale) et osseux (ostéoporose) [fig. 4].

Un diagnostic en deux temps : affirmer le syndrome de Cushing, puis son origine hypophysaire

Une démarche rigoureuse est importante pour affirmer le syndrome de

TABEAU 4 FRÉQUENCE DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME DE CUSHING

Manifestations cliniques	%
Obésité ou prise pondérale	95
Répartition de la masse grasse faciotronculaire	90
Bouffissure du visage	90
Diminution de la libido	90
Peau fine et fragile	85
Règles irrégulières	80
Hypertension artérielle	75
Hirsutisme chez la femme	75
Dépression, labilité émotionnelle	70
Ecchymoses	65
Intolérance au glucose ou diabète	60
Faiblesse musculaire	60
Ostéopénie, ostéoporose ou fracture	50



FIGURE 4 Syndrome de Cushing.

Répartition faciotronculaire de la masse grasse avec comblement des creux sus-claviculaires contrastant avec l'amyotrophie des quadriceps. Au niveau cutané : érythrose faciale et hirsutisme net du visage, et fragilité avec ecchymose sur les membres inférieurs.



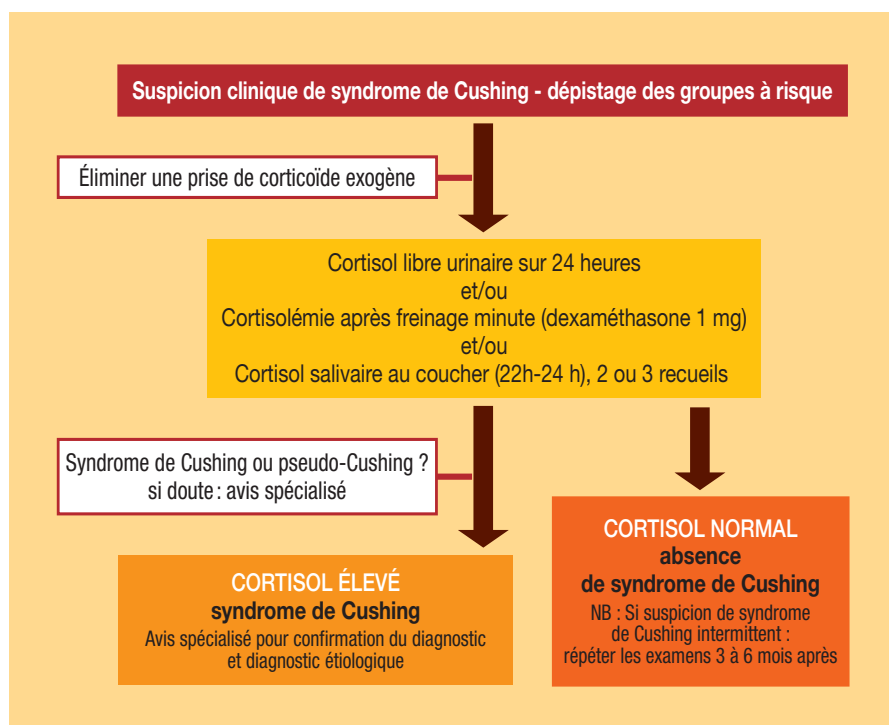


FIGURE 5 Explorations biologiques de première intention d'une suspicion de syndrome de Cushing.

Sont considérés comme pathologiques une cortisolurie des 24 heures supérieure à la normale du laboratoire, une cortisolémie à 8 h après freinage minute (1 mg de dexaméthasone à minuit) supérieure à 50 nm/L (18 ng/mL), un cortisol salivaire entre 22 h et 24 h supérieur à la normale du laboratoire. La sensibilité et la spécificité de chacune de ces explorations n'étant pas absolues, il est habituel en cas de forte suspicion de syndrome de Cushing de réaliser d'emblée plusieurs dosages.

Cushing dans un premier temps, puis son origine hypophysaire dans un second temps (fig. 5). Plus rarement, surtout dans le cas des macroadénomes, l'adénome corticotrope est diagnostiqué devant un syndrome tumoral (troubles visuels, céphalées) ou de façon fortuite sur un examen radiologique (incidentalome hypophysaire). Trois types d'explorations biologiques simples peuvent être proposées dans un premier temps pour explorer une suspicion de syndrome de Cushing : cortisol libre urinaire (FLU) des 24 heures avec créatininurie, freinage minute à la dexaméthasone sur la cortisolémie, ou encore cortisol salivaire nocturne (classiquement à 24 h).^{14, 15} En cas d'anomalie, des explorations spécialisées conduiront au diagnostic et confirmeront dans la maladie de Cushing le caractère ACTH-dépendant de l'hypercortisolisme (ACTH circulante non freinée). Les tests

dynamiques à la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) et à la dexaméthasone à forte dose (8 mg) sont alors utilisés pour le diagnostic étiologique, objectivant une réponse dans la maladie de Cushing alors que les tumeurs responsables d'une sécrétion ectopique d'ACTH ne répondent habituellement pas. La particularité de l'adénome corticotrope est d'être souvent de petite taille, au point que, dans environ un tiers des cas de maladie de Cushing, l'IRM hypophysaire ne le visualise pas. Dans ces cas difficiles, le dosage d'ACTH lors d'un cathétérisme des sinus pétreux peut être utilisé.

Traitement

La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention en cas de microadénome hypophysaire accessible et non invasif.^{14, 15} En cas de succès, un traite-

ment substitutif par hydrocortisone est nécessaire. En cas d'échec, sont discutés au cas par cas une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrénalectomie bilatérale, ou une radiothérapie hypophysaire. Les traitements médicaux les plus utilisés sont les anticortisoliques. Les analogues de la somatostatine actuellement commercialisés pour le traitement d'autres tumeurs endocrines, comme les adénomes à hormone de croissance, sont peu employés du fait de résultats décevants. Les agonistes dopaminergiques type cabergoline et des analogues de la somatostatine ayant un profil d'affinité plus universel des récepteurs somatostatinerigiques, en particulier le SOM230 ou pasiréotide, ont été utilisés de façon ponctuelle. Un premier essai thérapeutique avec le SOM230 est encourageant.¹⁶ Avec la prise en charge actuelle, sous réserve d'une surveillance morphologique (IRM) et biologique (ACTH) régulière, l'évolution d'un adénome corticotrope après surrénalectomie bilatérale décrite initialement sous le terme de syndrome de Nelson, ne pose que rarement un problème tumoral important.¹⁷

Adénomes gonadotropes et non fonctionnels

Ces adénomes n'entraînent le plus souvent aucun signe clinique d'hypersecretion et sont diagnostiqués devant des signes tumoraux, une insuffisance hypophysaire, ou découverts de façon fortuite sur un examen d'imagerie cérébrale (fig. 2). Leur traitement est avant tout chirurgical. La réalisation d'une radiothérapie complémentaire pour limiter le risque évolutif ultérieur a longtemps été discutée. La qualité et la précision de la surveillance offertes par l'IRM et les données récentes conduisent plutôt à réserver la radiothérapie aux récurrences non opérables.¹⁸ La surveillance au long cours, après traitement des adénomes hypophysaires, est de toute façon une règle générale, même en cas de rémission complète et donc de guérison apparente. •

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE

Hypopituitarismes

L'hypopituitarisme ou déficit hypophysaire peut toucher isolément ou de façon associée la post- et l'antéhypophyse. L'atteinte post-hypophysaire entraîne une carence en hormone antidiurétique, et donc un diabète insipide. Ce dernier se manifeste par un syndrome polyuro-polydipsique, avec par définition une courbe diurèse-boisson supérieure à 100 mL/h. L'atteinte antéhypophysaire peut, suivant les situations, être globale ou entraîner une atteinte dissociée, voire sur un seul axe hypothalamo-hypophysaire.

De la forme complète aux formes isolées ou combinées

La forme complète avec atteinte de l'ensemble des fonctions hypophysaires (pan-hypopituitarisme) associe asthénie, apathie, pâleur cutanée (d'albâtre), notamment sur des régions normalement pigmentées (aréoles des seins, scrotum), des rides fines, une peau fine, sèche et atrophique avec dépilation et des cheveux fins et secs.

Les formes isolées ou combinées de chaque axe hypophysaire sont plus fréquentes. L'hypogonadisme hypogonadotrope entraîne une diminution de la libido et une infertilité ou une stérilité. Chez la femme, des troubles des règles (spanioménorrhée, aménorrhée sans bouffées de chaleur), une atrophie de la muqueuse vulvaire et vaginale, et une hypoplasie utérine. Chez l'homme, l'hypogonadisme est responsable d'une impuissance, d'une diminution du volume testiculaire et d'une dépilation (pubis, visage). Le déficit thyroïdienne (ou hypothyroïdie centrale) entraîne un tableau clinique d'hypothyroïdie souvent modérée pouvant comporter de façon plus ou moins nette frilosité, apathie, bradypsychie, bradycardie, prise de poids... L'infiltration tégumentaire, à la différence de l'hy-

TABLEAU 5

ÉTIOLOGIE DES HYPOPITUITARISMES

Congénital et/ou génétique	Déficit isolé : syndrome de Kallmann de Morsier (mutation de <i>Kal1</i> ou <i>anosmine</i> , <i>FGFR1</i> , <i>PROK2</i> , <i>PROKR2</i>), mutations de DAX-1, récepteur du GnRH, GPR54, LH, FSH, GH-1, récepteur du GHRH, récepteur du TRH, syndrome de Prader-Willi et Bardet-Biedl
	Déficits multiples : hypophyse ectopique, mutations de <i>POU1F1</i> , <i>PROP-1</i> , <i>HESX-1</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>SOX3</i>
Tumeurs	Adénome hypophysaire
	Craniopharyngiome
	Méningiome
	Gliome hypothalamique, gliome du chiasma
	Hamartome
	Germinome
	Kyste épidermoïde, arachnoïdien
	Chordome
	Tumeur d'Abrikossof
	Métastases hypothalamo-hypophysaires (seins, poumons, hémopathies)
Pathologies infiltratives, inflammatoires et vasculaires	Cancer primitif de l'hypophyse (rare)
	Histiocytose
	Sarcoidose
	Syndrome de Sheehan
	Apoplexie hypophysaire
	Anévrisme
	Hypophysite lymphocytaire
	Hémochromatose
Iatrogénique	Chirurgie
	Radiothérapie
Divers	Infection (tuberculose, mycose, syphilis, abcès)
	Traumatisme
	Selle turcique « vide »

FGFR1 : fibroblast growth factor receptor 1; FSH : follicle-stimulating hormone; GH : growth hormone; GHRH : growth hormone-releasing hormone; GnRH : gonadotropin releasing hormone; GPR54 : G-protein coupled receptor 54; LH : luteinizing hormone; PROK2 : prokineticin 2; PROKR2 : prokineticin receptor 2; TRH : thyrotropin releasing hormone.

pothyroïdie primaire sévère, est souvent absente ou modérée. Le déficit corticotrope est rarement au premier plan et peut se traduire par une asthénie, une hypotension artérielle, un amaigrissement et une dépigmentation.

La biologie standard peut mettre en évidence une hypoglycémie (déficit en hormone de croissance et cortisol, surtout chez l'enfant) et une hyponatrémie de dilution, en particulier chez le sujet âgé.

De nombreuses lésions entraînant la destruction de l'hypothalamus ou de l'hypophyse peuvent conduire à un hypopituitarisme (tableau 5) et justifient la pratique d'une IRM hypothalamo-hypophysaire (fig. 6).

Des anomalies du développement de l'antéhypophyse peuvent aussi conduire à un hypopituitarisme. Un grand nombre de gènes impliqués dans ces formes d'hypopituitarisme ont été identifiés ces dernières années.¹⁹ Il s'agit de gènes codant des facteurs de transcription. Les phénotypes liés à ces causes génétiques varient en fonction de la lignée de cellules antéhypophysaires dont le développement est contrôlé par le gène impliqué. Ainsi, une mutation du facteur de transcription POU1F1 entraîne un déficit en hormone de croissance, prolactine et TSH ; alors qu'une mutation du facteur PROP1, qui agit en amont lors du déve-

loppement, entraîne, en plus des précédents, un déficit gonadotrope et, plus tardivement, corticotrope.

Le diagnostic est biologique

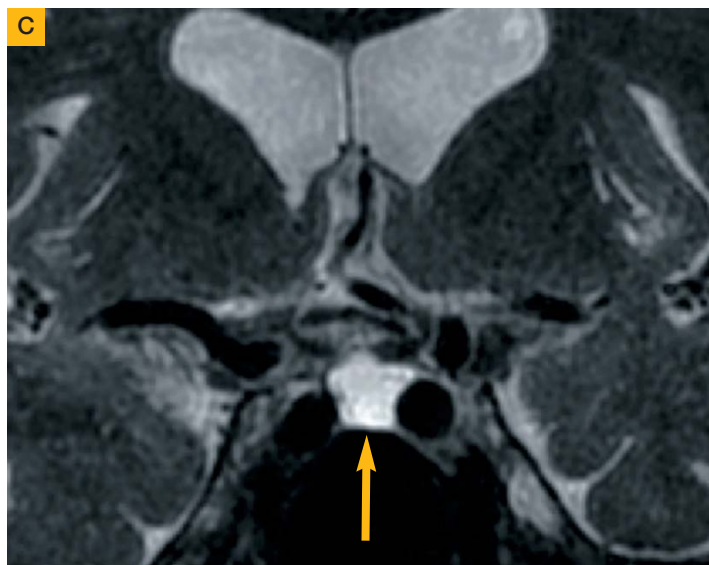
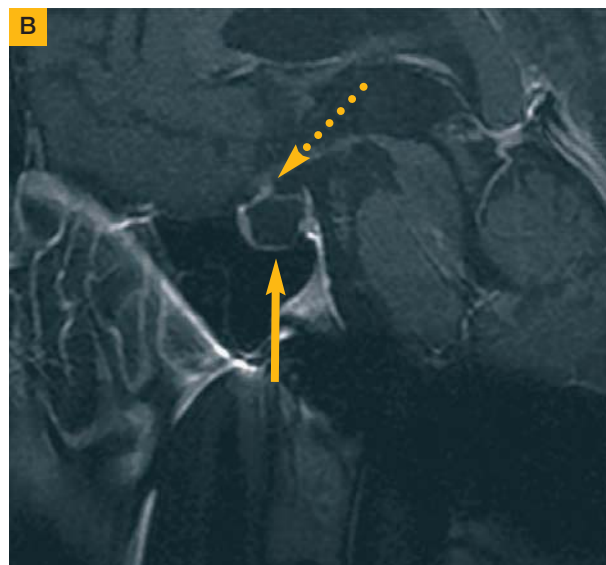
Le diagnostic d'une atteinte antéhypophysaire repose sur les dosages hormonaux. Dans le cas des déficits thyroéotropes et gonadotropes, un taux bas de l'hormone périphérique (respectivement thyroxine et estradiol ou testostérone) est mis en évidence, alors que la stimuline hypophysaire (respectivement TSH et LH, FSH) est basse ou normale (donc inadaptée). Le diagnostic des déficits corticotrope et somatotrope nécessite de recourir à des tests dynamiques. Le test au Synacthène est utilisé en première intention pour le déficit corticotrope. L'hypoglycémie insulinaire réalisée en milieu spécialisée est l'épreuve la plus fiable pour le déficit somatotrope.

Traitement

La confirmation de l'hypopituitarisme par les dosages hormonaux conduit à un traitement substitutif du ou des axes déficitaires : l-thyroxine pour le déficit thyroéotrope, hydrocortisone pour le déficit corticotrope, desmopressine (DD-AVP [arginine vasopressine]) pour le diabète insipide, substitution androgénique chez l'homme ou estroprogestative chez la

FIGURE 6 Kyste de la loge sellaire révélé par un hypopituitarisme.

La réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire après découverte d'un hypopituitarisme sans signe tumoral a mis en évidence ce kyste arachnoïdien. IRM en coupe coronale (A et C) et sagittale (B). Le kyste (flèche continue jaune) apparaît en hyposignal sur les séquences T1 (clichés A et B) et en hypersignal en séquences T2 (cliché C), il occupe toute la selle turcique et vient au contact du chiasma optique (flèche pointillée jaune) sans le comprimer.



femme s'il existe un déficit gonadique. Les évolutions récentes dans ce domaine concernent surtout la substitution du déficit en hormone de croissance, autrefois réservée aux enfants pour assurer la croissance. En effet, la carence en hormone de croissance ayant aussi des effets chez l'adulte,^{20, 21} une autorisation de mise sur le marché a été accordée pour l'hormone de croissance recombinante chez l'adulte ayant un déficit franc et documenté dans le cadre d'une pathologie hypophysaire. Les essais thérapeutiques préalables ont permis de mettre en évidence un bénéfice de cette substitution sur la qualité de vie, la composition corporelle et la densité osseuse. •

SUMMARY Pituitary diseases

Pituitary-hypothalamic disorders consist mainly of tumours, mostly adenomas, and pituitary deficiency. Pituitary adenomas are diagnosed after investigations of signs of pituitary hormones excess or tumor mass. Prolactinomas are the most frequent, but they represent only a subset of the various causes of hyperprolactinemia. Somatotroph adenomas are often diagnosed with a long delay after the start of the clinical signs of acromegaly. Corticotroph adenomas are responsible for Cushing's disease. Gonadotrophs and non-functioning adenomas are mostly revealed by signs caused by tumor mass. Multiple disorders can cause pituitary deficiency. Progresses have been made the last years in the understanding of the genetic forms of pituitary deficiency. This review summarizes the important aspects of these disorders, and describes recent progress and trends in their management.

RÉSUMÉ Pathologies hypophysaires

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires sont avant tout représentées par les pathologies tumorales, principalement les adénomes, et les déficits hypophysaires. Les adénomes hypophysaires sont révélés par les syndromes d'hypersecretion dont ils sont souvent responsables, ou par un syndrome tumoral. Le prolactinome est le plus fréquent, mais ne représente qu'une parmi les nombreuses causes d'hyperprolactinémie. L'adénome somatotrope est souvent diagnostiqué tardivement par rapport au début de l'acromégalie. L'adénome corticotrope est responsable de la maladie de Cushing. Les adénomes gonadotropes et non fonctionnels sont avant tout révélés par les signes tumoraux. Les déficits hypophysaires ont des causes multiples. Des progrès ont été faits ces dernières années dans certaines causes génétiques. Cette revue rappelle les données essentielles de ces pathologies, en insistant principalement sur les évolutions récentes dans leur prise en charge.

Lionel Groussin déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans ce dossier.
Jérôme Bertherat est investigateur principal pour les essais thérapeutiques du SOM230 dans la maladie de Cushing (laboratoire Novartis).

RÉFÉRENCES

- Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:21.
- Cazabat L, Guillaud-Bataille M, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. Mutations of the gene for the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in pituitary adenomas. *Horm Res* 2009;71:132-41.
- Schlechte JA. Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-41.
- Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:524-9.
- Ono M, Miki N, Kawamata T, et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4721-7.
- Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3777-84.
- Bourdolot A, Coste J, Hazebrucq V, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol*;2004;150:763-71.
- Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-73.
- Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-40.
- Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3779-85.
- Castinetti F, Brue T. Radiothérapie et radiochirurgie des adénomes hypophysaires. *Press Med* 2009;38:133-9.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2454-62.
- Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soin syndrome de Cushing (Guide ALD, septembre 2008) http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_722917/alld-n-31-syndrome-de-cushing.
- Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:115-22.
- Assie G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:172-9.
- Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, et al. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1796-801.
- Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Déficit hypophysaire combiné multiple : aspects cliniques et génétiques. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:7-17.
- Chanson P, Salenave S. Traitement par l'hormone de croissance des adultes présentant un déficit en hormone de croissance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007;68:231-6.
- Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.